Introduction to Imidazole

Imidazole is a planar, 5-membered heterocyclic ring containing 2

الإيميدازول حلقة غير متجانسة مستوية خماسية الأعضاء تحتوي على ذرتي نيتروجينفي الموضعين 1 و3. ذرتا النيتروجين لهما

nitrogen atoms at the 1- and 3-positions. The two nitrogen atoms have

pi deficient

differing reactivities: one like pyridine and the other

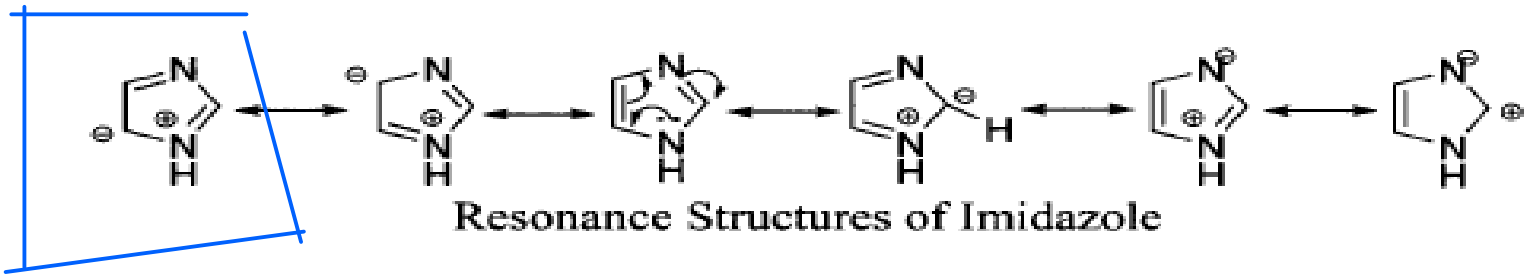
pi excessive

like pyrrole. Imidazole is a highly polar, water-soluble compound

تفاعلية مختلفة: إحداهما مثل البيريدين والأخرى مثل البيرول.
الإيميدازول مركب قطبي للغاية وقابل للذوبان في الماء

Imidazole is classified as an aromatic compound with *6% electrons and has a*resonance energy of ~ 50 kJ/mol. The resonance energy of imidazole is lower than benzene

يُصنف الإيميدازول كمركب عطري بنسبة 6% من الإلكترونات وله طاقة رنين تبلغ 50 كيلوجول/مول.
طاقة رنين الإيميدازول أقل من البنزين

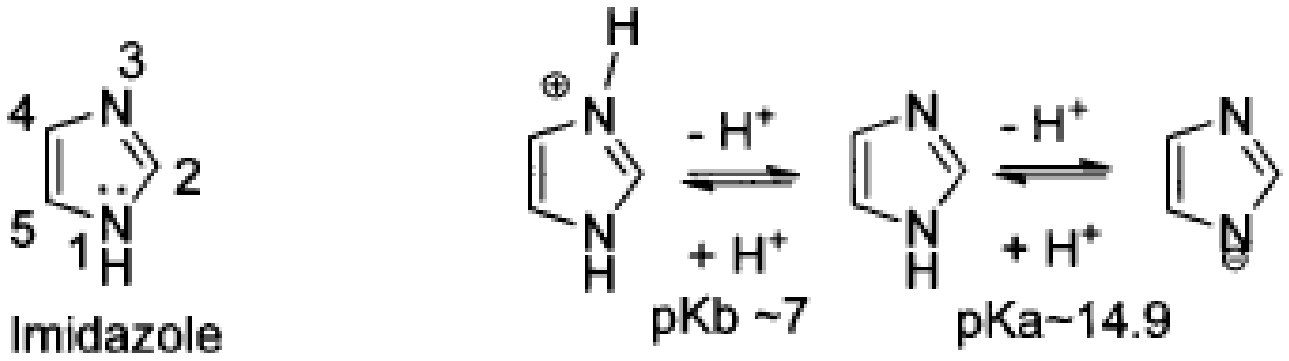


- Imidazole is an amphoteric molecule, acting as both an acid and a base. As an acid, it has a pATa of about 14.9, making it less acidic than
- carboxylic acids or phenol but more acidic than alcohols. As a base, imidazole has a *pKb of about 7, making imidazole much more basic than* pyridine

acidity → carboxylic acid and phenol > imidazole > alcohol

basicity → imidazole > pyridine

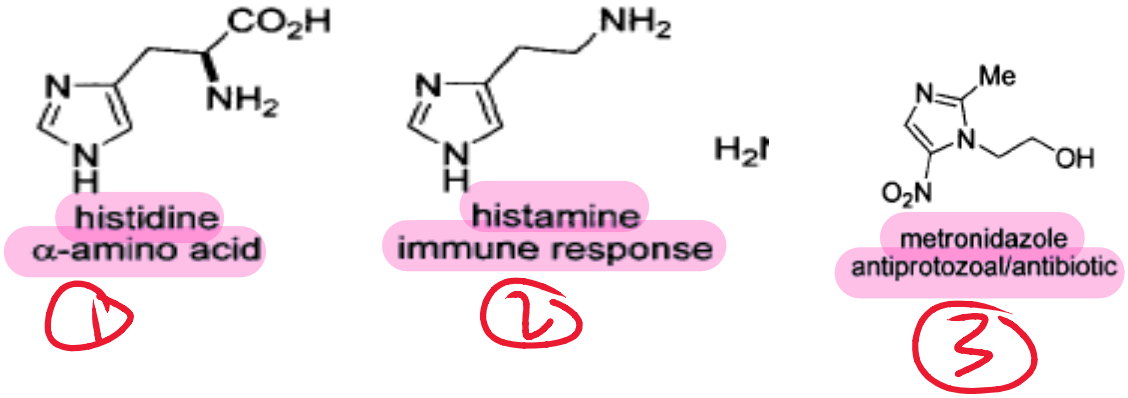
الإيميدازول جزيء مذبذب، يعمل كحمض وقاعدة. كحمض، تبلغ قيمة pATa له حوالي 14.9، مما يجعله أقل حمضية من الأحماض الكربوكسيلية أو الفينول ولكنه أكثر حمضية من الكحولات. كقاعدة، تبلغ قيمة pkb للإيميدازول حوالي 7، مما يجعله أكثر قاعدية من البيريدين



Imidazole Numbering and p*K*a's

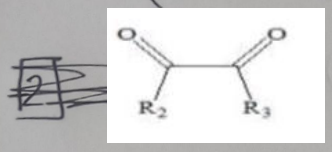
- The imidazole molecule is incorporated into many biologically relevant molecules.
- several medicines or potential medicines have been made that contain imidazole.

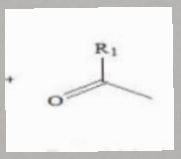
يتم دمج جزيء الإيميدازول في العديد من الجزيئات ذات الأهمية البيولوجية.
تم صنع العديد من الأدوية أو الأدوية المحتملة التي تحتوي على الإيميدازول.

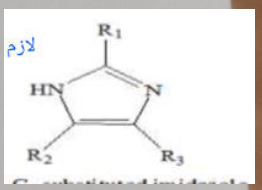


chapter (6) : Synthesis

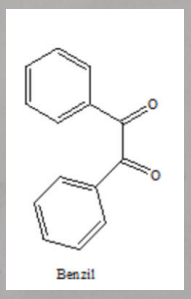
1. glyoxal (dicarbonyl) + Formal dehyde $\xrightarrow[(2\ ammonia\ NH_3)]{debus}$ C-substituted imidazole

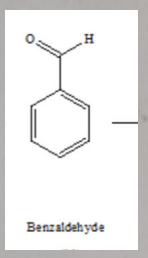


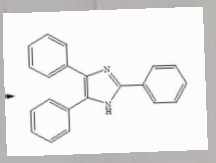




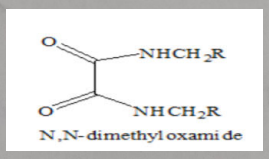
2. Benzil + ketoaldehyde or α-diketone or benzaldehyde $\xrightarrow[(2\ ammonia\ NH_3)]{Radiszewski}$ 2,4,5-triphenylimidazole

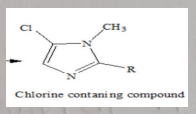




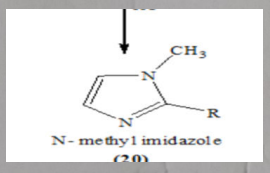


3. N,N-dimethyl oxamide + Phosphorus Pentachloride (PCl_5) $\xrightarrow{wallach}$ chlorine compound





chlorine compound $\xrightarrow[(hydroiodic\ acid)\ (HI)]{reduction}$ N-methyl imidazole

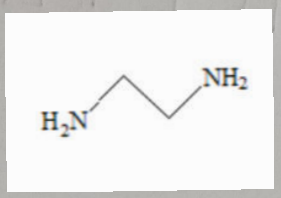


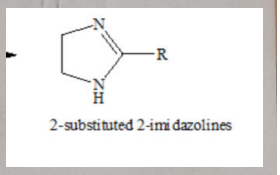
4. N,N diethyl oxamide + PCl_5 $\xrightarrow{wallach}$ chlorine compound

chlorine compound $\xrightarrow{reduction}$ 1-ethyl-2-methyl imidazole

5 Alkyl cynide + ethylenediamine → (Pathan et al; carbon disulphide (CS_2) + MW (microwave)) → 2-substituted 2-imidazole

R-CN





2-substituted 2-imidazolines

Reactions :-

1 Imidazole + c. HNO_3 → (Nitration; 1% oleum, rt) → 4-Nitroimidazole (C4 position)

2 2-Methyl thiazde + N_2O_4 → (Nitration; BF_3) → 5-Nitro.... (major) + 4-Nitro... (minor)

3 Imidazole + X_2 → (Halogenation; AcOH, NaOAc) → Trihalogenated Imidazole

Trihalogenated Imidazole → (dehalogenation; Na_2SO_4, Δ) → Monohalo Imidazole (C-4 position)

4 Thiazole X + X_2 → (Halogenation) → 5-Halo-2-alkylthiazole (C-5 position)

2-Alkylthiazole

5

N-Methylimidazole + Benzoyl Chloride ($PhCOCl$) $\xrightarrow{\text{acylation via N-acylimidazolium ylide}}$ Acylated imidazole

Et_3N, $MeCN$, H_2O

** 1,3 azoles don't undergo normal Friedel-crafts acylation.

6

1,3 azole / Oxazole / Thiazole / N-Alkylimidazole + n-BuLi, $ZnCl_2$, THF $\xrightarrow{\text{Lithiation (Direct deprotonation)}}$ organozinc Intermediated ($ZnCl_2$) (C-2, C-5 position)

+

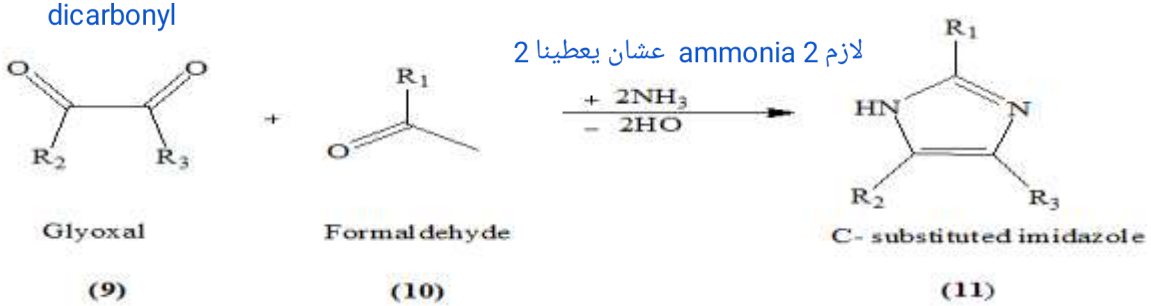
Bromopyridine $\xrightarrow[Pd(PPh_3)_4 \text{ and acidic solution}]{\text{Transmetallation}}$ Pyridyl-substituted Azole

7

4-Bromoimidazole + t-BuLi, Ph_2CO $\xrightarrow{\text{Metal-Halogen exchange}}$ Alcohol-substituted imidazole. (C-4)

dicarbonyl

لازم 2 ammonia عشان يعطينا 2

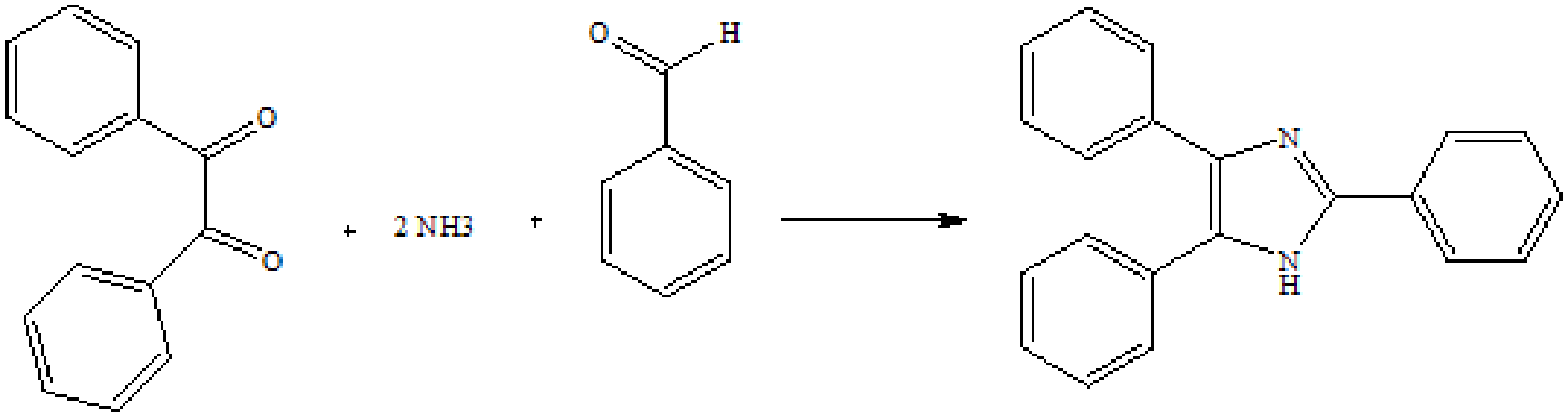


- **1) Debus Synthesis:-**
  Debus Synthesised imidazole by using glyoxal **(9)** and formaldehyde **(10)** in ammonia. This synthesis, while producing relatively low yields, is still used for creating C-substituted imidazoles **(11)**. [17]

قام ديبوس بتخليق الإيميدازول باستخدام الجليوكسال (9) والفورمالديهايد (10) في الأمونيا. هذا التخليق، على الرغم من إنتاجه عوائد منخفضة نسبيًا، لا يزال يُستخدم لإنشاء إيميدازولات C- بديلة (11).)17(

- **2) Radiszewski Synthesis:**
  Radiszewski reported the condensation of a dicarbonyl compound, benzil **(12)** and a- ketoaldehyde, benzaldehyde **(13)** or a-diketones in the presence of ammonia, yield 2, 4, 5-triphenylimidazole **(14)**. [18]

أفاد راديسزوسكي بتكثيف مركب ثنائي الكربونيل، البنزيل (12) مع ألفا-كيتوألدهيد، أو بنزالدهيد (13)، أو ألفا-ديكيتونات في وجود الأمونيا، مما ينتج عنه 2،4،5-ثلاثي فينيل إيميدازول (14).)18(



Benzil

(12)

Benzaldehyde

(13)

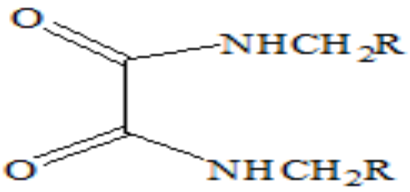
2,4,5 - triphenylimidazole

(14)

أفاد والاش أنه عند معالجة N,N-ثنائي ميثيل أوكساميد (18) بخماسي كلوريد الفوسفور، يتم الحصول على مركب يحتوي على الكلور (19) والذي عند اختزاله بحمض الهيدرويوديك يعطي N-ميثيل إيميدازول (20). في ظل نفس الظروف، يتم تحويل N,N- ثنائي إيثيل أوكساميد إلى مركب كلور، والذي عند اختزاله يعطي 1-إيثيل-2-ميثيل إيميدازول.)20(

- **Wallach Synthesis:-**
  Wallach reported that when N, N-dimethyloxamide **(18)** is treated with phosphorus pentachloride, a chlorine containing compound **(19)** is obtained which on reduction with hydroiodic acid give N-methyl imidazole **(20)**. Under the same condition N, N-diethyloxamide is converted to a chlorine compound, which on reduction gives 1- ethyl –2- methyl imidazole. [20]
- Pathan *et al* [27] reported the reaction of alkyl cyanide **(36)** with ethylene diamine **(37)** in the presence of carbon disulphide give 2-substituted 2-imidazolines **(38)** under microwave irradiation. The yields of product obtained using this protocol is significantly high and the reaction time is reduced.

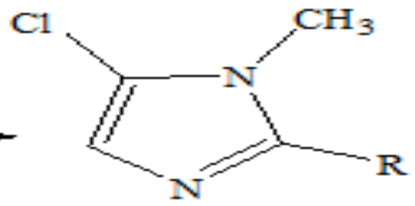
أفاد باثان وآخرون (27) أن تفاعل سيانيد الألكيل (36) مع ثنائي أمين الإيثيلين (37) بوجود ثاني كبريتيد الكربون ينتج عنه 2-إيميدازولينات مستبدلة (38) تحت تأثير الإشعاع الميكروي. تتميز هذه الطريقة بنسبة عالية من الناتج، مع تقليل زمن التفاعل.



N,N-dimethyloxamide

(18)

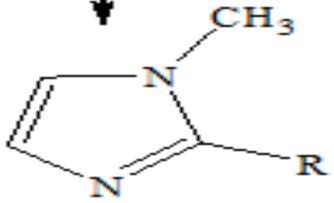
\+ PC15 →



Chlorine contaning compound

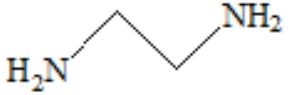
(19)

HI ↓

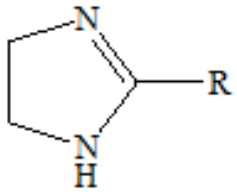


N-methyl imidazole

(20)

R-CN + 

CS_2 / MW →



Alkyl cynide

ethylenediamine

2-substituted 2-imidazolines

(36) **(37)** **(38)**

Reactivity of the Imidazole Ring

- *Nitrogen A lkylation*
- Alkylation of the nitrogen occurs readily and is either via direct SN2 or SN2',depending on the basicity of the reaction mixture and the electrophile. Sterics of the N-alkylating group with other substituents will also play a role.

تحدث ألكلة النيتروجين بسهولة، إما عن طريق SN2 مباشر أو SN2'، اعتمادًا على قاعدية خليط التفاعل والإلكتروفيل. كما تلعب الإعاقة الفراغية لمجموعة N-ألكلة مع البدائل الأخرى دورًا.

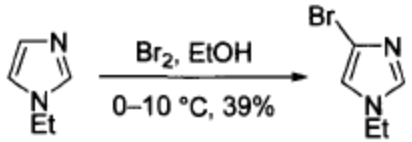
Electrophilic C-Substitution

تحدث تفاعلات ذرات الكربون في الإيميدازول بسهولة في ظل ظروف قاعدية أو متعادلة، ولكن بمجرد إضافة البروتون، يتباطأ الاستبدال الإلكتروفيلي.

Reactions of the imidazole carbon atoms occur easily under basic or neutral conditions; however, once protonated, electrophilic substitution is slowed.

Nitration and halogenations of both7V-un-substituted and ./V-substituted imidazoles take place with preferential addition to the 4- or 4- and 5-positions.2

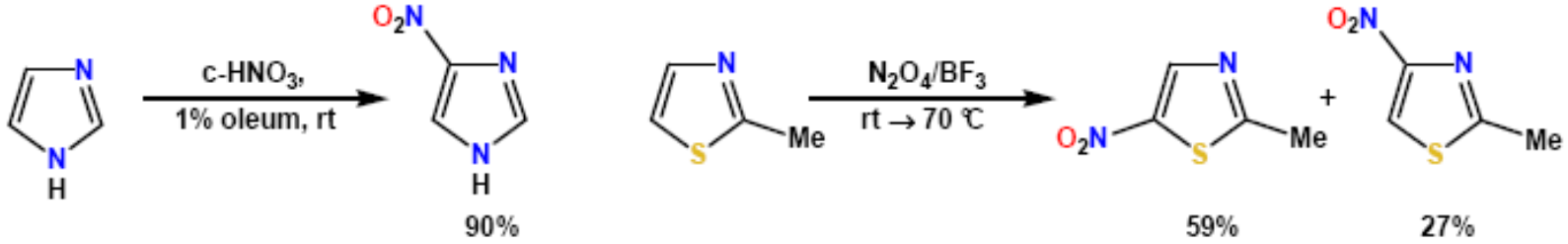
تحدث النترجة والهالوجنة لكل من الإيميدازولات غير المستبدلة و/أو المستبدلة مع إضافة تفضيلية إلى الموضع 4 أو 4 و5.2



يعني اكيد ما بنقدر نحطه بين ال 2nitrogens فبدنا مواقع 4 و 5 بحيث تون بعيدة على الاقل عن وحده

1,3-Azoles – Electrophilic Substitution

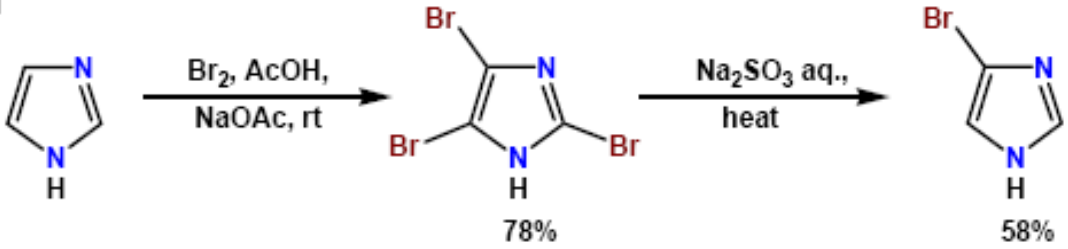
Nitration



- Imidazoles are much more reactive to nitration than thiazoles (activation helps)
- Imidazoles usually nitrate at the 4-position and thiazoles tend to react at the 5-position
- Oxazoles do not generally undergo nitration

- الإيميدازولات أكثر تفاعلاً مع النترجة من الثيازولات (التنشيط يساعد)
- عادةً ما تتفاعل الإيميدازولات مع النترات في الموضع 4، بينما تميل الثيازولات إلى التفاعل في الموضع 5.
- لا تخضع الأوكسازولات عمومًا للنترجة

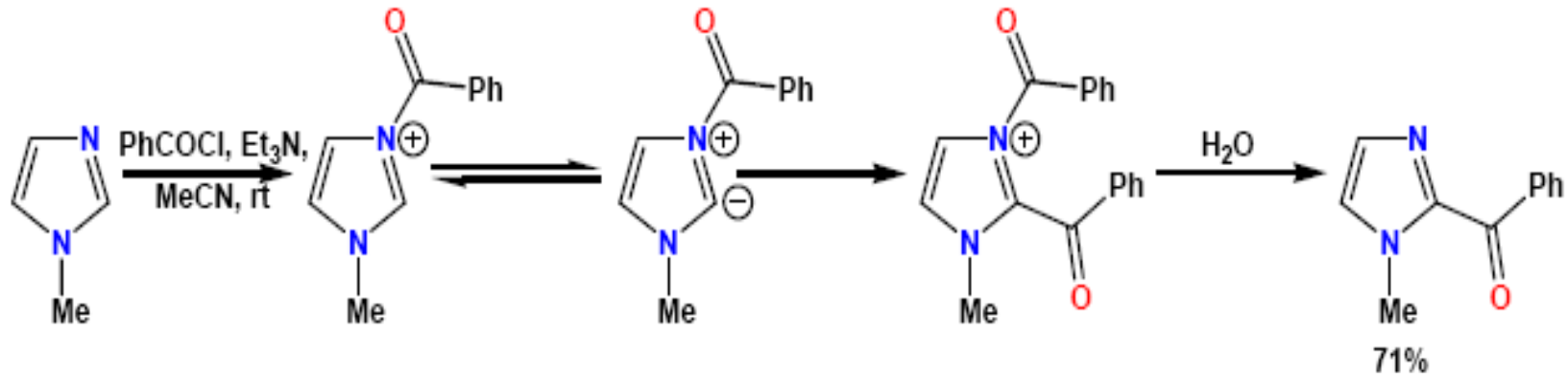
Halogenation



- Imidazoles are brominated easily and bromination at multiple positions can occur
- Thiazole does not brominate easily but 2-alkylthiazoles brominate at the 5-position

- تُبرَم الإيميدازولات بسهولة، ويمكن أن تحدث البرومة في مواقع متعددة.
- لا يُبرَم الثيازول بسهولة، ولكن 2-ألكيل ثيازولات تُبرَم في الموقع 5

Acylation



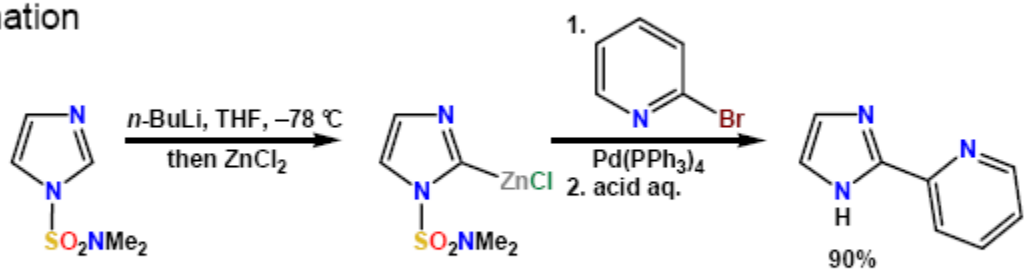
لا تخضع مركبات 1,3-أزول لتفاعل فريدل-كرافتس للأسيَلَة لأن تكوين معقد بين المحفز الحمضي لويس وN يُعطِّل الحلقة

- 1,3-Azoles do not undergo Friedel-Crafts acylation because complexation between the Lewis acidic catalyst and *N* deactivates the ring
- Acylation can be accomplished under mild conditions *via* the *N*-acylimidazolium ylide

• يمكن إنجاز الأسيَلَة في ظروف معتدلة عبر إيليد N-أسيل إيميدازوليوم

1,3-Azoles – Metallation

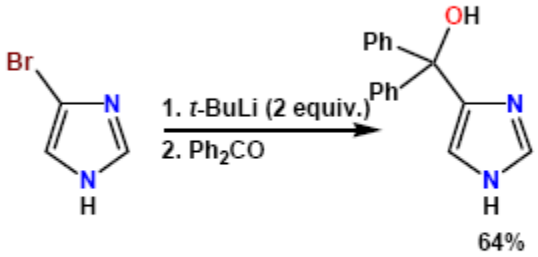
Direct Deprotonation



- Direct deprotonation oxazoles, thiazoles and *N*-alkylimidazoles occurs preferentially at either the 2- or 5-position
- Transmetallation of the lithiated intermediate is possible

- يحدث نزع البروتون المباشر للأوكسازولات والثيازولات وN-ألكيل إيميدازولات بشكل تفضيلي في الموضع 2 أو 5.
- من الممكن إجراء تبادل فلزي للوسيط الليثيومي

Metal-Halogen Exchange



- Metallation at the 4-position can be accomplished by metal-halogen exchange
- In the case of imidazoles without substitution at the 1-position, two equivalents of base are required

- يمكن تحقيق التمعدن في الموضع 4 عن طريق تبادل المعدن بالهالوجين
- في حالة الإيميدازولات بدون استبدال في الموضع 1، يلزم مكافئان من القاعدة